

"SPECIAL EDITION: LAYMEN'S GUIDE TO THE 8th IACFS CONFERENCE

PART II : The Brain, Gene Expression and Genetics Studies"

"Il Cervello, l'Espressione Genica e gli Studi Genetici."

testo originale:

<http://phoenix-cfs.org/PR%20Sp%20Ed%20IACF...ain%20Genes.htm>

"IL CERVELLO"

Gli studi sulle immagini del cervello hanno prodotto qualche eccitazione nel campo della ricerca sulla CFS. Tra le altre cose hanno suggerito che i pazienti CFS hanno un ridotto flusso sanguigno nel cervello, schemi alterati di attivazione cerebrale, ridotto volume della materia grigia, alterata neurotrasmissione della serotonina, ridotto assorbimento dell'acetil carnitina ed altro. Notate quanto spesso sia citata un'area del cervello, il cingolato anteriore, in questa sezione.

Introduzione- Dr. Gudrun Lange-

La dott.ssa Lange è una ricercatrice attenta e tradizionalista e il suo discorso ci ha portato un poco con i piedi per terra. Ha sottolineato che il cervello è un organo difficile da studiare e ci ha delucidato su un grande numero di possibili variabili che possono confondere (risoluzione delle immagini, differenti protocolli, differenti tipi di sezioni del cervello etc.). ha sottolineato che tutti i primi studi sulle immagini cerebrali si avvalevano di metodologie misere e di tecniche a campione. Il suo punto è stato chiarito quando un medico le ha chiesto della rimarchevole similitudine da lui riscontrata nelle immagini del cervello di suoi pazienti CFS e MS. La Dr. Lange ha risposto che il campione CFS usato deve essere valutato molto attentamente e che lei non ha riscontrato tale similitudine nei suoi pazienti CFS e che questo tipo di scoperte sono un grosso problema nella ricerca sulla CFS.

Detto questo, ci ha fornito il suo punto di vista su ciò che possiamo dire con qualche certezza sulla ricerca della CNS (Cognitive Neuroscience Society) nella CFS:

- Il maggior problema cognitivo è riscontrato nel "processo dell'informazione"
- Gli studi che mostrano ridotti flussi sanguigni del cervello stanno cominciando a mostrare consistenza.
- Sembra esserci un problema con la neurotrasmissione serotonergica nell'ippocampo e nelle regioni del cingolato anteriore del cervello.
- La riduzione del volume del cervello sembra essere relativamente minore.
- Sembrano esserci anomalie del fluido spinale.
- Le risonanze magnetiche funzionali stanno mostrando schemi alterati dell'attivazione cerebrale nella CFS.

La Dr. Lange crede che gli studi sulla CFS hanno necessità di più rigore. Lei crede che i pazienti CFS abbiano bisogno di essere attentamente selezionati e di essere accompagnati da appropriati gruppi di controllo e dovrebbero essere stratificati secondo il sesso, il tipo di insorgenza, la presenza di disturbi dell'umore (e probabilmente di altri). Lei, più del Dr. Hanna del NIH, vuole più ipotesi che guidino gli studi e meno spedizioni di pesca. Lei sembra essere abbastanza interessata ma non ancora convinta delle scoperte sul sistema nervoso centrale attuali.

SPIEGARE LA DISFUNZIONE DEL CERVELLO NELLA CFS?

James Baraniuk.

Biosegnalazione proteomica della Sindrome della Fatica cronica nel fluido cerebrospinale.

Il Dr. Baraniuk non ci ha dato veramente nessuna nuova informazione – ha semplicemente ripetuto le scoperte del suo sensazionale studio sul fluido cerebrospinale ma lo ha fatto nel contesto in altri sforzi di ricerche nella CFS e in questa luce c'è stata una convincente presentazione che è stata, per me, un momento illuminante della conferenza. Notate come la segnalazione proteica che ha trovato appaia concordare strettamente con altre scoperte della ricerca.

- Due proteine suggeriscono che sia presente uno squilibrio protease- antiprotease. Questo implica una aumentata produzione di elastase.
- Alcune proteine indicano che il deposito di amiloide nei vasi sanguigni del cervello sta causando microemorragie.
- Una proteina indica che sono presenti quantità alterate di apoptosi (un tipo di morte programmata delle cellule)
- Un'altra indica che è presente un aumentata produzione di radicali liberi.
- Un'altra suggerisce problemi con la vasocostrizione dei vasi sanguigni e danni alle cellule endoteliali.
- Un'altra è associata con l'infiammazione.

Una delle proteine trovate, la cheratina, è particolarmente interessante, come ha detto, questa è la prima volta in 25 anni che si sia trovata nei campioni di CFS. E' associata all'infiammazione delle cellule leptomeningeali che compongono le membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale.

La confluenza sembra abbastanza sorprendente: elastase, problemi vascolari, apoptosi, produzione di radicali liberi e infiammazione sono stati tutti punti focali di questa conferenza.

Non solo lo studio del Dr. Baraniuk gli ha permesso di progettare una teoria coerente – una rarità in questi studi di espressione genica- ma le sue scoperte hanno un senso riguardo ai risultati degli studi passati, quasi tutti non mirati al cervello ma al resto del corpo. Questo sembrerebbe suggerire, almeno a me, un non esperto, che la CFS abbia una forte componente sistemica.

Un gran numero di studi sul sistema nervoso centrale hanno individuato anormalità cerebrali diverse nella CFS ma non sono stati capaci di fare il successivo grande passo e non ci hanno detto perché ci sono. Questi studi sono potenzialmente così importanti perché potrebbero aiutare i ricercatori a rispondere alla domanda.

Stiamo facendo davvero grandi mosse nel campo proteomico. Grazie alla borsa Neuroimmune del NH, il Dr. Baraniuk sta continuando la sua ricerca in quest'area. Anche il Dr. Sullivan ha una borsa NIH per studiare la marcatura proteica. Il Dr. Natelson ha cercato di fare uno studio simile sul protome del fluido cerebrospinale per qualche tempo. Gli ho chiesto se avesse qualcosa che andava avanti e mi ha risposto di sì. Questo, come l'arena dell'espressione genica, è una delle poche aree della ricerca CFS che stanno portando a qualche buona scoperta futura.

UNA CONNESSIONE NEUROIMMUNE?

A.Garcia Quintana, I.Roca, A. Garcia-Burillo, J.Alegre-Martin, I.Mena, K. De Meirleir.

Quantificazione SPET del cervello nella CFS.

Quasi tutti credono che l'interfaccia neuro-immune sia disturbata nella CFS ma questo è il primo studio che conosco che abbia cercato di unire le scoperte immuni con le scansioni cerebrali. Questa collaborazione internazionale tra ricercatori della Spagna, Belgio e Australia usa una scansione SPET per analizzare schemi di attività del cervello. Essi hanno scoperto, non sorprendentemente, che le aree del lobo frontale compreso il cingolato anteriore hanno livelli ridotti di attività.

Poi hanno controllato per vedere se queste anomalie erano correlate con anormali letture immuni e hanno scoperto che era così; hanno scoperto che i pazienti CFS con i valori di RNase L più anormali, in particolare, ma anche anormali livelli di elastase, tendono a mostrare i più alterati schemi dell'attività cerebrale. Le anomalie cerebrali non erano, ovviamente, correlate con l'espressione dei sintomi, per esempio non erano più accentuate nei pazienti più gravemente malati. Sfortunatamente non c'era un gruppo di controllo.

Il cervello dei CFS in esercizio- Un momento infelice della CFS

A.Garcia Quintana, A. Garcia-Burillo, J. Alegre-Martin, I Mena, J. Garcia-Quintana.

Quantificazione della SPET del Cervello nella CFS: confronto di studi basali e post-stress

Questo gruppo spagnolo ha usato una scansione SPET per esaminare l'attività del cervello prima e dopo una sessione di esercizio. Questa è, di nuovo, la prima volta, che io sappia, che sia stato fatto. Hanno scoperto che un'area in particolare, l'area Wernicke, mostrava le prove di una ridotta attività dopo l'esercizio. Quest'area, che si trova nella corteccia cerebrale, si crede che sia essenziale per capire e formulare un discorso coerente. Questo certamente suona vero per me. Altre aree nel lobo temporale erano colpite. In modo interessante era difficile dire se la regione del cingolato anteriore fosse colpita perché l'attività in questa regione era troppo bassa per cominciare.

IL CERVELLO ESAUSTO

Paul Nestad, Sanjay Mathew, Xiangling Mao, Kathryn Keegan, Susan Levine, Dikoma Shungu.

Comparazione di neurometaboliti nella sindrome della fatica cronica, ansia generale e controlli sani.

Questo studio ha usato la spettroscopia di risonanza protonica per confrontare i livelli dei metaboliti nel cervello dei pazienti CFS con e senza depressione e pazienti ansiosi e volontari sani; per prima cosa hanno trovato livelli di acido lattico molto aumentati (circa il 300% più alti) nei pazienti CFS in relazione con i gruppi di controllo. Molte persone conoscono la connessione del lattato con la fatica muscolare ma il lattato è davvero un indice generale della produzione dell'energia anaerobica. Le nostre cellule cambiano da produzione aerobica e anaerobica di energia quando il sistema aerobico è diventato esausto o è danneggiato. Questi alti livelli di lattato sembrano riflettere l'esistenza di tante cellule davvero stanche nel cervello dei pazienti CFS e suggerisce, Ha detto Paul Nestadt, che si sono problemi con l'attività mitocondriale. Queste ricerche hanno scoperto che le persone con alti livelli di lattato sono i più astenici e suggeriscono che incrementati livelli di lattato potrebbero essere un biomarker per la CFS.

Ancora, una ridotta proporzione NAA-creatina suggerisce che è presente un processo metabolico

Documento redatto da www.cfsitalia.it

handicapato. Che questa proporzione fosse significativamente molto ridotta nei pazienti CFS senza depressione che in quelli con depressione hanno rafforzato le scoperte di Natelson di più grandi anomalie cerebrali nei pazienti CFS senza disordini dell'umore.

Questo sembra essere uno studio davvero importante. Ha delle scoperte altamente significative, comprende diversi gruppi di controllo, implica i mitocondri e il metabolismo e replicano le scoperte del Dr. Natelson di aumentate anomalie cerebrali nei pazienti CFS che non hanno disordini dell'umore. Questo gruppo sta ora cercando gruppi più grandi di pazienti, questa volta usando pazienti depressi e parenti di primo grado come gruppi di controllo.

La CFIDS Assoc. Of America sta cercando di aumentare i suoi limitati dollari per la ricerca per finanziare piccoli studi che spera che finanziatori maggiori possano espandere. Sembra che abbiano colto nel segno. Questo studio è stato supportato anche dal NIH. Questo gruppo proprio ora è il più finanziato.

UNA CHIAVE PER I PROBLEMI DEL SONNO NELLA CFS?

Stima dello stato di fatica nei pazienti con sindrome della fatica cronica usando l'actigrafia e l'analisi del potere dello spettro di intervallo – Siaki Tajima.

Lo studio dell'Actigrafia (attività) ha riscontrato che c'erano quattro tipi differenti di fatica; grandi dormienti (tipo ipersomnia), grave insonnia, breve sonno (- iposomnia) e dormienti ritardati. Quando questi ricercatori hanno controllato la variabilità nel battito cardiaco hanno scoperto che l'attivazione del sistema nervoso parasimpatico era significativamente decrementato durante il sonno nei pazienti CFS.

Questo è una scoperta interessante dato il numero degli studi del sonno che non hanno riscontrato problemi del sonno in molti pazienti CFS. E' ora stata scoperta da ricercatori israeliani, statunitensi e giapponesi una ridotta HRV (variabilità della frequenza cardiaca) nella CFS ed è una delle meno consistenti scoperte nella CFS. Questo suggerisce che sono presenti problemi del sistema nervoso autonomo.

Hirohiko Kuratsune – Sintesi della Sezione sul cervello

La disfunzione del cervello è una chiave dell'anormalità per capire lo stato della sindrome della fatica cronica. Per prima cosa il Dr. Kuratsune ha fatto presenti alcune scoperte di anomalie del sistema nervoso centrale che pensa che giochi un ruolo centrale nella CFS. I principali tra questi sono flussi sanguigni ridotti e ridotto assorbimento di acetyl-carnitina in aree del cervello (corteccia prefrontale, cingolato anteriore, cervelletto) coinvolte nella funzionalità del sistema nervoso autonomo, sonno e concentrazione, dolore e motivazione. Dato che l'acetyl-carnitina gioca un ruolo importante nella sintesi di diversi neurotrasmettitori, un ridotto assorbimento dell'acetyl-carnitina potrebbe essere associata con la ridotta attività vista in quelle parti del cervello dove si trova. Egli ha scoperto che una bassa attività serotonergica in una specifica area del cingolato anteriore produce dolore. Crede che questo suggerisca che un simile problema in un'altra parte del cingolato anteriore possa produrre la fatica nella CFS. Dopo questa sintesi ha presentato la sua ipotesi sulla CFS.

Una ipotesi: Il meccanismo neuro-molecolare comanda la Fatica Cronica.

Il Dr. Kuratsune crede che la CFS cominci con stressors fisici, chimici e biologici che, forse in combinazione con vulnerabilità ereditate, causano un danno al sistema nervoso centrale (CNS). Questa disfunzione del CNS fa sì che il sistema immunitario pompi citochine (IFN/TGF-B.) che distruggono l'attività della serotonina nel cervello e alterano la funzionalità dell'asse ipotalamico-pituitario- surrenalico (HPA). Un'alterata funzionalità dell'asse HPA causa un ridotto assorbimento dell'acetyl-carnitina nel cervello e questo inibisce ulteriormente la neurotrasmissione, in particolare nel cingolato anteriore, nel ganglio basale e nel tronco encefalico. Questo porta una fatica profonda, problemi di memoria, problemi del sistema nervoso autonomo (intolleranza

Documento redatto da www.cfsitalia.it

ortostatica, disagio intestinale) e i conseguenti problemi circolatori, muscolari, respiratori e della regolazione della temperatura nella CFS. La disfunzione immunitaria risulta in una riattivazione patogena che porta un'ulteriore esacerbazione dei problemi immunitari e – attraverso la produzione di citochine – distrugge ulteriormente il sistema nervoso centrale.

Questa intrigante teoria non è diversa dalle altre almeno nei suoi aspetti generali. Diversi ricercatori credono che uno stressor causi un danno al CNS ma la maggior parte difficilmente spiegano la prima parte; come uno stressor fisico, chimico, biologico e psicologico causi un danno al CNS sufficiente a che una persona con CFS crolli. (Le eccezioni a questo sono le ricerche che credono che una infezione del CNS sia presente nella CFS.)

GENI E GENETICA

Sottosezione dell'ereditarietà

Troppo vicino per essere convenienti (too close for comfort, titolo di una serie tv) - Madri con CFS e i loro figli.

Rosemary Underhill and Ruth O'Gorman.

CFS nella prole di madri con CFS

Questo studio esamina quanto spesso la CFS si riveli in figli di madri con CFS. Ha rivelato un dato altamente scioccante sia di CFS (5,5%) che di fatica cronica (11,5%) in questi bambini. Un rilevante 24% delle madri con CFS hanno almeno un figlio con CFS o con CF. Il dr. Underhill ha notato che questi numeri sono bassi dato che alcuni bambini svilupperanno la CFS quando cresceranno. Interessantemente la maggior parte di questi bambini con CF sono nati prima che le loro madri crollassero per la CFS. Questo forse suggerisce che sia presente una componente infettiva? Che nessuno dei figli adottati o dei figliastri si ammali suggerisce che la genetica gioca un ruolo importante. Le percentuali di ripresa sembravano abbastanza alte con la metà dei bambini con CFS che sia guariti in tutti i tempi.

Sfortunatamente ho perso questo più interessante documento ma sono stato in grado di sentire una discussione su questo il Dr. Underhill e il Dr. Spence. Era chiaro per il Dr. Spence che c'era una componente infettiva in questa malattia ma quello che ha detto sulla componente genetica era affascinante. Ha detto che la prole di uomini con CFS non prendono la malattia ma che la prole di donne con CFS spesso sì. Ha detto che questo suggerisce, se ricordo correttamente, che la predisposizione genetica a questa malattia può essere portata nel DNA mitocondriale. I geni mitocondriali non si trovano nel nucleo della cellula ma nei mitocondri e questi sono passati attraverso la madre. Che idea interessante data la crescente prova che i mitocondri siano coinvolti in questa malattia.

Come passo successivo abbiamo uno studio che sembra confermare le scoperte del Dr. Underhill.

TALE PADRE TALE FIGLIO? EREDITARIETA' E CFS

Frederick Albright.

Contributo genetico alla Sindrome da fatica Cronica (CFS) e associate diagnosi correlate a dolore –e fatica-, descritto su una risorsa genealogica basata su una popolazione dello Utah.

Lo Utah è la nostra Svezia nella quale la passione dei Mormoni per la genealogia ci ha lasciato un data-base che può essere usato per sbrogliare il ruolo giocato dall'ereditarietà nella malattia. Questi ricercatori hanno fatto analisi statistiche su più di 600 persone con CFS per determinare se tendessero ad essere più correlate di quanto ci si aspettasse. Scopirono che era così. Ciò indica che alcune persone hanno una predisposizione genetica ad ammalarsi di CFS.

Documento redatto da www.cfsitalia.it

Poi hanno controllato i più vicini parenti dei pazienti CFS per determinare se avessero una più alta percentuale di malesseri legati a dolore e fatica e di nuovo scoprirono che era così; queste persone hanno una più alta percentuale del normale di emicrania, sindrome dell'intestino irritabile, fenomeno di Raynaud, disordine temporo-mandibolari, osteoartriti e mialgia. E a proposito della fibromialgia? Le percentuali di mialgia (dolore muscolare) erano incrementate persino nei parenti lontani di questi pazienti. Ciò indica che una anomalia genetica potrebbe costituire la causa fondamentale di tutti questi disordini e che essi sono almeno lontanamente correlati alla CFS.

Hanno concluso che la genetica gioca un ruolo significativo nella CFS.

CFS e FIBROMIALGIA – DISORDINI SOVRAPPOSTI O MALATTIE SEPARATE?

F. Garcia-Fructuoso.

Profili Genetici in forme gravi di Fibromialgia e CFS.

Alcuni ricercatori credono che CFS e Fibromialgia e altri disordini come TMD/TMJ (disordine temporomandibolare), IBS (sindrome dell'intestino irritabile) e MCS (sensibilità chimica multipla) siano parte di un ampio spettro di disordini sovrapposti che hanno una simile anomalia del sistema nervoso centrale che rimane da scoprire. Abbiamo visto, per esempio, il postulato del Dr. Kuratsune per il quale il risultato di disfunzioni in due parti molto correlate del cervello sono disturbi sia del dolore che della fatica. Persone con problemi in tutt'e due provano sia dolore che fatica.

Questo ampio studio (217 pazienti CFS e 184 FM) di ben definite pazienti donne ha esaminato la distribuzione di 90 polimorfismi del nucleotide (piccole mutazioni genetiche) per determinare se i due gruppi avessero una composizione genetica simile o una differente.

E' stato scoperto che ogni gruppo aveva un set di mutazioni che era unico, ciò ha suggerito che i due disordini sia abbastanza differenti. Una cosa interessante è che se loro mettevano insieme i dati dei pazienti con CFS con quelli con FM non potevano differenziarli dai controlli. Ciò indica che non solo ogni disordine si presenta con mutazioni genetiche uniche ma che non condividono nemmeno molte mutazioni genetiche. Ciò significa che, almeno riguardo alle mutazioni testate, questi due gruppi sono geneticamente abbastanza differenti- una scoperta sorprendente.

E' importante che questo studio abbia evidenziato molti degli stessi geni così come fece lo studio CDC sulle mutazioni genetiche; comprendevano recettori del fattore di rilascio della corticotropina, diversi transporters della serotonina, recettori glucocorticoidi e della dopamina, metabolismo dei tritofani e un gene coinvolto nell'induzione della sintesi di ossido nitrico, IL-6, e, per chiudere il cerchio, persino un transporter del canale del calcio. Ciò dimostra che la CDC e il suo gruppo sono davvero sulla buona pista qui.

Sottosezione dei geni e dell'espressione delle proteine.

B. Evengard, H. Grans, M. Nilsson, K. Dalman-Wright.

Reduced levels of oestrogen receptor (beta) mRNA in Swedish patients with Chronic Fatigue Syndrome. [Click here for a review of this paper in an earlier Phoenix Rising newsletter.](#)

RINCORRERE I GENI DELLA FATICA.

K. Rokutan, Applicazione del frammento del DNA per la valutazione della Fatica.

Lo sforzo giapponese sulla fatica cronica si è spinto sino all'identificazione di profili unici dell'espressione genetica non soltanto nella CFS ma in tutti i tipi di condizioni di fatica incluso lo stress mentale acuto, ansia psicologica cronica, esercizio aerobico, esercizio profondo, disordine dell'umore e CFS. Questi studi aiuteranno i ricercatori a determinare se la risposta allo stress nella CFS differisce da quella che avviene nelle

Documento redatto da www.cfsitalia.it

persone sane quando sono stanche o sotto stress. Potrebbero aiutare a far venir fuori ciò che non va nella risposta allo stress nei pazienti CFS.

In questi studi hanno esaminato l'espressione di 1467 geni che codificano fattori che si sa coinvolti nella risposta allo stress. Questi comprendono ormoni, neurotrasmettitori, citochine, chemochine, fattori di crescita, fattori di trascrizione, proteine dello shock di calore (sono un gruppo di proteine che aumentano quando le cellule sono esposte ad alte temperature o ad altri stress), ciclo delle cellule e correlata apoptosi molecolare, etc.

I risultati dello studio sono abbastanza interessanti. Una scuola di pensiero ha formulato il postulato che lo stress è stress: che la risposta allo stress sia sempre la stessa non importa che tipo di stress sia presente. Questo studio indica che non è vero; le signature geniche provocate dallo stress psicologico e dallo stress profondo e dall'esercizio aerobico sono tutte differenti. Il profilo dell'espressione genica di persone che si sottoponevano ad esercizio profondo erano, comunque, molto più simili a quelli di persone che stavano attraversando stress psicologici che a quelli di persone che si sottoponevano a esercizio aerobico(!)

I risultati di questo studio esaustivo rivelano un unico set di geni alterati dopo 24 ore. Essere fisicamente esausti, quindi, non è semplicemente una estensione dell'essere stanchi o di aver fatto esercizio; questo suscita una risposta univoca dal corpo – e questa risposta si mostra sino a 24 ore più tardi. E' intrigante che questo sia il tempo in cui i pazienti CFs stanno davvero male quando sono sovra-esercitati. Ciò fa scaturire una domanda intrigante- questi geni della spossatezza post-esercizio sono regolati verso l'alto (up-regulated) tutto il tempo nei pazienti CFS?

Questo gruppo ha trovato 9 geni con livelli di attività alterati nei pazienti CFS – nessuno dei quali è stato trovato alterato nel gruppo sano 24 ore dopo l'esercizio. Il sistema dello stress nella CFS non sta funzionando come se i pazienti CFS stessero semplicemente soffrendo da spossatezza indotta dall'esercizio – sta funzionando in un modo diverso. I nove geni erano GZMA, ATP5J2, COX5B, DBI, HINT, ARHC, PSMA3, PSMA4 e STAT5.

Questi geni sono coinvolti nella funzionalità mitocondriale (3), nella neurotrasmissione (1), nel sistema immunitario (3), nel metabolismo (1), nel sistema endocrino (1) – un cast di personaggi molto comuni negli studi dell'espressione genica nella CFS.

Più specificatamente i geni ATP5J2 e COX5B sono geni mitocondriali, DBI, un modulatore recettore del GABA (acido gamma-amminobutirrico, principale amminoacido inibitorio del sistema nervoso centrale) è ampiamente presente nel sistema nervoso centrale ed è particolarmente abbondante nella corteccia surrenale, nei testicoli e nelle ovaie dove sembra attivare i mitocondri. Il GZMA- è uno specifico enzima della cellula T (linfocita) e della cellula NK (natural Killer) coinvolto nella lysis delle cellule T e NK sulle cellule danneggiate. Che gene intrigante dato dalla funzionalità delle povere cellule NK abbiamo visto. Il gene ARHC è coinvolto nella transduzione del segnale, nella proliferazione, nel traffico vescicolare e nella regolazione delle actin (proteine) del citoscheletro. HINT – metabolismo delle purine, PSMA3 – una proteasome coinvolta nell'elaborazione dei peptidi MHC (complesso maggiore di istocompatibilità, una grande regione genica o famiglia di geni) (sistema immunitario) di classe I. Lo STAT5 ha un ruolo nel recettore della prolattina e nel recettore dell'ormone della crescita (somatotropina) mediante segnalazione.

Questo studio ha un numero infinito di limiti – sono stati esaminati soltanto un piccolo gruppo di geni, il gruppo campione era abbastanza piccolo (11 pazienti) e sono stati testati soltanto geni conosciuti. Il Dr. Kerry ha raccomandato l'uso del Taqman (strumento di diagnosi molecolare) e lo hanno usato. Il Taqman ha messo fuori discussione – come aveva previsto il Dr. Kerry- almeno il 30% dei geni che questo team aveva inizialmente identificato. Diversi studi sulla CFS stanno scoprendo una gran quantità di geni sconosciuti o non ancora caratterizzati nei loro ruoli. Abbiamo visto questi geni nei passati studi sui geni?

Jonathan Kerr: Sintesi della sezione sui Geni.

Genetica e Proteomica con una prospettiva CFS

Tutti gli occhi erano puntati sul Dr. Kerr quando ha iniziato la sua sintesi. Il Dr. Kerr è impegnato nel più ampio e più importante studio sull'espressione genica mai fatto sulla CFS. Sinora gli studi sull'espressione genica nella CFS hanno, per la maggior parte fallito il test o la replica; mentre hanno dato gli stessi risultati generali (sistema immunitario, sistema nervoso, geni mitocondriali, etc.) nessuno ha individuato gli stessi geni ad un livello convincente.

Il Dr. Kerr crede che la mancanza di un rigoroso doppio controllo dei risultati della maggior parte degli studi sull'espressione genica è stata una delle cause di questa inquietante eterogeneità. Ci sono sicuramente anche altre ragioni; le differenti metodologie usate, i diversi campioni di geni esaminati, data base dei geni probabilmente in accurati, differenti tipi di pazienti CFS coinvolti, etc. Esaminando l'intero genoma e sottoponendo i suoi risultati rigorosamente al doppio controllo, il Dr. Kerr sta rispondendo di molti di queste. Se uno studio sull'espressione genica funzionerà, uno penserebbe che dovrebbe essere il suo.

Io, perciò, stavo trattenendo il fiato durante la presentazione del Dr. Kerr. Ha dichiarato che il suo studio di 100 pazienti CFS è quasi completo. I suoi studi sull'espressione genica hanno riscontrato tre grandi anomalie nei pazienti CFS che coinvolgono il sistema immunitario, la funzione mitocondriale e la segnalazione della G-proteina e, sì, sta confermando i risultati della sua originale espressione genica. (Che sollievo!). Ha menzionato tre geni in particolare; il gelsolin – che è coinvolto nella apoptosi e nella amiloidosi, un altro che viene alterato dai pesticidi organofosfati, e il EIF – un gene mitocondriale coinvolto nella demielinizzazione dei nervi, e che potrebbe essere implicato nell'attività virale.

Successivamente ha sottolineato che nonostante i fattori ereditari siano al lavoro nella CFS lui non crede che giochino un ruolo maggiore. Ha quindi isolato la potente citochina pro-infiammatoria TNF-a, che non solo è stata trovata elevata nei pazienti CFS ma che ha una mutazione che è associata alla fatica. Il Dr. Kerr è attualmente impegnato in un esperimento sull'inibitore della TNF-a, l'Etanercept, in un numero selezionato di pazienti CFS.

Il Dr. Kerr ha poi segnalato diverse intersezioni tra i suoi risultati sulla espressione genica e altre scoperte. Sia la sua espressione genica che i risultati del proteoma del fluido cerebrospinale del Dr. Baraniuk hanno evidenziato il gelsolin – un possibile marcatore per l'amiloidosi. Anche lo studio Nestad suggerisce che i problemi mitocondriali causino gli aumentati livelli del lattato trovati nel cervello.

IL FUTURO

A.Jacks, K. Dellenvall, N. Pedersen, P. Sullivan, K. Dahlman-Wright, G. Hedlund, B. Evengard.

Osservazioni preliminari da un studio di controllo sulla CFS nei gemelli monozigoti Svedesi.

Il registro dei gemelli Svedesi è il più ampio del mondo e siamo fortunati di avere il Dr. Evengard che sta scavando nelle sue profondità. Questo è il resoconto di un eccitante studio in corso. Questi ricercatori stanno individuando gemelli, uno con e uno senza CFS, e valutando i loro profili dell'espressione genica nel sangue e i profili proteici dal fluido cerebrospinale. Stanno anche producendo immagini del cervello – la maggior parte delle quali sono già state fatte. Dovrebbero avere i risultati dell'espressione genica nella primavera del 2007. Nessuno aveva sinora cercato di integrare questi dati. Questo studio è stato finanziato dal National Institute of Health (NIH) ed è il tipo di studio – grande, complicato e dispendioso, sul quale possiamo contare grazie a istituzioni governative come NIH e CDC.